

**РОЛЯ НА ЕКСПРЕСИЯТА НА SIRT1 ЗА ПРОГНОЗАТА ПРИ  
ПАЦИЕНТИ С КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ**

**Енчев Е., Димитров Е., Николов Ст., Петров А., Минков Г., Йовчев Й.**

*Клиника по хирургически болести, УМБАЛ "Проф. д-р Ст. Киркович" – АД, гр. Стара  
Загора, България*

*Кореспонденция: д-р Емил Енчев – Клиника по хирургически болести, УМБАЛ "Проф. д-р Ст.  
Киркович" – АД, гр. Стара Загора; [emo\\_19\\_89@abv.bg](mailto:emo_19_89@abv.bg)  
0894845263; 0884099549*

**Абстракт**

Репарацията на ДНК, възпалението, метаболизма, клетъчната смърт и пролиферацията, в отговор на различни стресове, туморогенезата, се модулират от сиртуини. Те са пряко свързани с развитието на рака и могат да действат като туморни супресори или промотори, в зависимост от клетъчния контекст и вида на тумора. Проучванията до този момент показват, че SIRT1 е свръхекспресиран при някои видове рак и играе съществена роля в туморогенезата.

Нашата цел беше да проучим текущата литература относно сиртуините и тяхната роля за прогнозата при пациентите с колоректален карцином. Използвахме базата данни на PubMed за осъществяване на литературен обзор, с ключови думи: "колоректален карцином", "прогноза", "сиртуини", "SIRT1".

**Въведение**

Сиртуините са НАД<sup>+</sup>-зависими хистонови деацетилази, които регулират важни метаболитни пътища в прокариоти и еукариоти и участват в много биологични процеси, като преживяемост, стареене, пролиферация, апоптоза на клетките, ДНК репарация и клетъчен метаболизъм. Седемте члена на тази фамилия от ензими се считат за потенциални мишени при лечението на невродегенеративни, сърдечно-съдови заболявания и рак. Освен това, интересът, насочен към модулаторите на сиртуините като епигенетични играчи в регулирането на фундаменталните биологични пътища, е подтикнал да се положат повече усилия за откриване на нови малки молекули, които могат да модифицират ситуиновата активност.

Семейството на сиртуините (SIRT) при бозайниците, еволюционно е консервирало протеини, принадлежащи към клас III хистоновите деацетилази (HDAC). SIRT споделят NAD<sup>+</sup>-зависима каталитична област и могат да действат специфично на различни субстрати в зависимост от биологичните процеси, в които са включени. Най-добре характеризираната им активност е NAD<sup>+</sup>-зависимото деацетилиране на лизин, но скорошни изследвания показват, че някои SIRT отстраняват други ацилни групи като сукцинил, малонил, глутарил и мастни ацилови групи с дълга верига. [1]

SIRT1 е първият член на семейството, който е открит и все още е най-проучен.

Таблица 1. Локализация, активност и ефекти върху заболяванията на сиртуините

Сиртуин	Локализация	Ензимна активност	Мишена на хистонова деацетиляция	Мишена на нехистонова деацетиляция	Патология
SIRT1	ядро/цитоплазма	деацетилаза	H3K9ac H1K26ac H4K16ac	Hif-1 $\alpha$ , Hif-2 $\alpha$  MYC	Невродегенеративни заболявания.  Рак: остра миелоидна левкемия,  дебело черво, простата, яйчници, глиома,  гърда, меланом,  бял дроб, аденокарцином.

### Резултати

SIRT1 е NAD1 зависима клас III деацетилаза (HDAC), която може да деацетилира хистонови и нехистонови протеини. SIRT1 участва в многобройни клетъчни процеси чрез деацетилиране на специфични субстрати. SIRT1 регулира надолу активирането на p53 като транскрипционен фактор чрез деацетилиране на C-терминалните Lys120, Lys164 и Lys382 остатъци [2]. Освен това, SIRT1 влияе върху клетъчната преживяемост чрез деацетилиране на Ku70, Bax16,19 и E2F120. SIRT1 също оказва влияние върху стареенето [3], диференциацията и устойчивостта на оксидативен стрес [4]. В допълнение, се счита, че SIRT1 има съществена роля в туморогенезата [5]. Последни проучвания показват, че SIRT1 е свръхекспресиран при някои видове рак, като рака на простатата и гърдата. Въпреки това, функцията на SIRT1 при инициацията и прогресията на тумора все още се дебатира. [6]

Първите наблюдения, свързващи SIRT1 с туморогенезата, идват от две проучвания, показващи деацетилиране и инхибиране на p53 [7], стимулиращи смъртта на раковите клетки. SIRT1 изглежда играе противоречива роля в туморогенезата, действайки като туморен промотор и туморен супресор (чрез инхибиране на онкогени и онкопротеини, подобни на сурвинина) [8]. SIRT1 регулира много туморни супресори и гени за възстановяване на ДНК.

Колоректалният карцином възниква от колоректалните лигавица и жлези и е един от най-разпространените видове злокачествени тумори на храносмилателната система [9]. В световен мащаб честота на заболяемостта и смъртността от колоректален рак значително се е увеличила между 2009 и 2016 г.; през 2013 г. са диагностицирани общо 142 820 нови случая, а са регистрирани 50 830 смъртни случаи в резултат на колоректален рак [10].

В Европа петгодишната преживяемост на КРК е по-малка от 60%, а една трета от пациентите умират от него. Основното лечение на КРК е оперативно, комбинирано с постоперативна химиотерапия и лъчетерапия. Въпреки това, радикалното лечение за

рецидивиращ и метастатичен КРК все още е много трудно. Статусът на лечението показва, че има субпопулация от ракови клетки, с други думи, стволови ракови клетки (CSCs), които не могат да бъдат унищожени от текущите терапии.

CSC са рядка популация от ракови клетки, които притежават способността за самовъзобновяване и диференциация в множество клетъчни типове. Тези клетки могат да инициират и поддържат туморния растеж. Междувременно CSC имат силна резистентност към химиотерапевтичния агент и лъчевата терапия. Поради способността за образуване и поддържане на тумори, CSCs се считат за отговорни за лошата прогноза. CSCs субпопулацията на КРК клетки също е идентифицирана. Тези CSC насърчават прогресията и рецидивирането на КРК. Увеличаването на терапиите, насочени към CSC, привлича огромно внимание през последните години.

Възникването и патогенезата на колоректалния рак е сложен, многостепенен процес, регулиран от редица различни гени. Общо 25% от пациентите с колоректален карцином имат генетична история, която се свързва с фамилна аденоматозна полипоза и наследствен неполипозен колоректален рак [11]. За да се идентифицират възможни таргетни терапии и индивидуализирано лечение, различни изследвания са фокусирани върху гените, свързани с патогенезата на колоректалния рак и техните механизми. Предишни изследвания са използвали различни методи за изследване на потенциални маркери за ранна диагностика и прогноза на колоректален рак, въпреки това, понастоящем неговата основна причина е неизвестна и следователно са необходими допълнителни проучвания [12].

Последни проучвания показват, че SIRT1 може да регулира деацетилирането на лизинови остатъци от множество протеини, което зависи от никотинамид адениновия динуклеотид (NAD<sup>+</sup>) [13]. Семейството на сиртуините регулира генната експресия и участва в регулирането на различни биологични събития в клетките - преживяемост на клетките, стареене, апоптоза, диференциацията и други метаболитни процеси [14]. Проучванията показват, че експресията на SIRT1 е увеличена при рак на простатата [15] и остра миелоцитна левкемия [16].

В проучване на Hida *et al.*, [17] експресията на SIRT1 е значително повишена при различните видове немеланомен рак на кожата, включително плоскоклетъчен карцином, базалноклетъчен карцином, болест на Bowen и актинова кератоза. NAD<sup>+</sup> зависимата деацетилаза, SIRT1, участва в клетъчните пътища на преживяване, което гарантира, че туморният супресорен ген, p53 и членовете на фамилията на транскрипционния фактор остават деацетилирани [18]. Следователно, SIRT1 се счита, че стимулира раковите гени и може да участва в регулирането на образуването на тумори и процесите на инициране и развитие.

Настъпването и патогенезата на колоректалния рак представляват сложен процес, регулиран от множество гени. При условията на различни стимули, абнормни транскрипция и трансляция на множество гени индуцират промени във експресията на сигналните протеини. Впоследствие пътищата за проследяване на сигнала стават неконтролирани, което води до дисбаланс в клетъчния растеж, преживяемост, диференциация и пролиферация [19]. Цикълът на ацетилиране/деацетилиране на протеини също е важен в процеса на генна експресия и регулиране [20]. Ацетилирането и деацетилирането на протеините се катализира от хистон ацетил-трансферази и хистон деацетилази, а SIRT1 принадлежи към клас III хистон

деацетилазите, като катализира деацетилирането на лизиновите остатъци при различни протеини по NAD + зависим начин [21].

Многобройни проучвания показват, че възможният регулаторен механизъм на Sirt1 като раков ген е свързан с туморния протеин p53 [22]. P53 е туморен супресорен протеин, който служи на различни роли в множество физиологични процеси в организма. След намаляването нивата на експресия или ако възникне генна мутация, p53 вече не може да изпълнява тези роли, като по този начин се увеличава риска от рак [23]. Sirt1 може да индуцира загубата на функция на p53 чрез деацетилирането на p53 в остатъка Lys 382, който се съдържа в C-края, следователно губи способността да потиска образуването на тумори [24]. Освен това, проучванията също така показват, че при условия на увреждане на ДНК и оксидативен стрес, свръхекспресията на Sirt1 може да инхибира p53 регулирания клетъчен цикъл и да доведе до спиране на клетъчната репликация и апоптоза [25]. Допълнителни изследвания показват, че добавянето на специфичен инхибитор на Sirt1, 5'-аденозин монофосфат активирана протеин киназа в човешки хепатом HepG2 и PLC / PRF / 5 клетки води до значително намаляване на активността и функцията на Sirt1, което води до повишено ацетилиране и транскрипционна активност на p53 протеина [26]. В допълнение, предишни проучвания отбелязват, че експресията на Sirt1 в първичен колоректален карцином е значително увеличена, което предполага, че Sirt1 е ключов фактор за появата и развитието на интестинални тумори [27].

Наблюдавани са значителни разлики в експресията на Sirt1 в проби от колоректален карцином между пациенти с различни възрастови групи, със значително повишена експресия при пациентите на възраст  $\geq 50$  години. Това може да бъде свързано с предполагаемата роля на Sirt1 като ген за дълголетие [28]. Проучванията показват, че специфичните активатори на Sirt1 допринасят за защитата на сърдечно-съдовата функция и удължават живота [29]. Следователно, колкото е по-голяма възрастта на пациента, толкова по-изразена може да бъде експресията на Sirt1, като това важи предимно за раковите клетки.

Има наблюдения, че експресията на Sirt1 се увеличава значително при пациентите с улцерозен тип КРК, със средна и ниска диференциация. Дълбочината на инвазията, метастазите в лимфните възли и стадият по Дюк също са показатели, отразяващи степента на прогресия на рака и злокачествеността [30]. Според тези три индекса се наблюдава, че експресията на Sirt1 е повишена по-значително в случаите с по-висока степен на злокачественост и по-изразена прогресия на КРК.

В проучване се предполага, че протеинът Sirt1 може да има инхибиторна роля при процесите на поява и развитие на рак на дебелото черво [31]. В допълнение, животинските туморни модели са показали, че Sirt1 може да функционира като анти онкоген, действайки като туморен инхибиторен фактор [32].

Leko *et al* свръхекспресират протеина Sirt1 в APCMin / + мишки, като установяват, че рискът от рак на дебелото черво е значително намален [33]. Основният механизъм може да бъде, че свръхекспресията на Sirt1 действа като деацетилаза, което води до деацетилиране на  $\beta$  катенин в цитоплазмите на клетките, което води до ядрена локализация и загуба на нормалната му функция [34]. Освен това, нивото на експресия на Sirt1 в ядрото и неговата деацетилираща активност са отрицателно корелирани с експресията на  $\beta$  катенин [35].

SIRT1 играе решаваща роля в туморогенезата на КПК, като предпазва ствола на CSC-подобни клетки. Имунохимичният анализ показва, че SIRT1 е свръхекспресиран в тъканите на КПК в сравнение с техните перикарциномни тъкани. Нещо повече, пациентите с КПК с висока SIRT1 експресия имат тенденция да проявяват лоша прогноза. Допълнителни проучвания разкриват, че инхибирането на SIRT1 в КПК клетки води до увеличаване на експресията на p53 и до намаляването на няколко стволесто-свързани гени, включително Oct4, Nanog, Cripto, Tert и Lin28.

Ролята на SIRT1 при КПК се дебатират [36]. Много предишни проучвания докладват, че високата SIRT1 експресия при някои карциноми, включително простатния карцином [37], колоректалния карцином [38], карцинома на гърдата [39], левкемия [40], глиобластома [41] и кожна корциногенеза [42]. При рака на гърдата се съобщава, че SIRT1 допринася за туморогенезата чрез инактивиране на туморни супресорни гени, като например циклин G229. Инхибирането на SIRT1 също причинява генна ре-експресия на тумор-супресорни гени с пълно задържане на ДНК-хиперметиране [43]. В същото време балансът между SIRT1 и DBC1 е загубен при различни ракови заболявания, като рак на гърдата и остра миелоидна левкемия. От друга страна, RH Wang, et al. съобщава, че активирането на SIRT1 намалява туморогенезата на различни ракови заболявания чрез подобряване на отговора към увреждане на ДНК и запазване на стабилността на генома при мишки. Междувременно, експресията на SIRT1 е по-ниска в НСС тъкани, в сравнение със съответните перикарциноматозни тъкани в клиничните проби [44]. Тези изследвания показват, че SIRT1 може да играе различни роли при различните видове ракови заболявания. Menssen A, et al. съобщава, че при колоректален рак SIRT1 се активира от онкопротеин c-MYC и може да промотира c-MYC функцията на свой ред. Положителната обратна връзка, формирана от c-MYC, SIRT1 и DBC1, допринася за развитието на тумора. Анализът на данните показва, че високата SIRT1 експресия на туморната тъкан има значителна корелация с лоша прогноза при пациенти с КПК, а SIRT1 е независим фактор за прогноза. Влиянието на SIRT1 върху CSC играе решаваща роля за този феномен.

SIRT1 може да инхибира активирането на p53, индуцирано от генотоксичен стрес. WY Chen, et al. също съобщава, че туморният супресор p53 регулира p53-зависимите ДНК увреждания чрез модулация на SIRT1. Предишно проучване предполага, че SIRT1 може да регулира активирането на p53 чрез различни пътища. Като хистон деацетилаза от клас III, SIRT1 може да деацетилира някои лизинови остатъци от туморния p53 протеин, което води до нестабилност и инактивиране на p53 [45].

Han, M. K. et al също съобщава, че SIRT1 може да регулира Наног експресия в миши ESC чрез контролиране на ROS-свързаната p53 субклетъчна локализация. Проучването установява, че заглушаването на SIRT1 води до повишаване на нивата на p53 и на p53 и намаляването на нивото на Наног mRNA в КПК клетки. Остава обаче да бъде потвърден ясният механизъм. SIRT1 има сложна връзка с Oct4, която като важен транскрипционен фактор често се използва като маркер за недиференцирани клетки [46]. Ниската експресия на Oct4 предизвиква диференциация на клетките. Съобщено е, че Oct4 може директно да се свърже към промоторната област на SIRT1, за да активира експресията. Освен това, Oct4 би могъл да формира осите Oct4-SIRT1-p53, за да регулира плурипотенцията и пътищата за увреждане на ДНК, за да се поддържа плурипотентността и геномната стабилност на hESCs. Данните показват, че инхибирането на SIRT1 има намаляващо регулиране на експресията на Oct4, което показва, че има реципрочна регулация между SIRT1 и Oct4 чрез обратна връзка. SIRT1 няма

ДНК свързващ домейн. Открито е, че SIRT1 не регулира експресията на Oct4 чрез директно свързване с Oct4 промотор. Освен това, Lingxia Wang, et al. съобщава, че балансът PCAF / SIRT1 играе важна роля в регулирането на активността на Lin28. Lin28 се ацетилира чрез PCAF, което може да бъде обърнато от SIRT1. SIRT1 инхибиторът NAM води до очевидно намаляване на нивото на протеина Lin28 [47].

### **Изводи**

Противоречието дали SIRT1 служи като туморен промотор или туморен супресор не е напълно разрешено и вероятно ще продължи дискусиата. Една от основните опасения, че активирането на SIRT1 може да увеличи риска от рак, идва от наблюдението, че SIRT1 деацетилира и инактивира p53 и други туморни супресори. Въпреки това, също така е известно, че p53 позитивно регулира SIRT1 транскрипцията и загубата на p53 нарушава индуцирането на SIRT1. По този начин, чрез отрицателна обратна връзка, инактивирането на p53 може на теория да намали нивото на експресия на SIRT1, като по този начин увеличава активността на p53. Подобни бримки от отрицателна обратна връзка също се намират в FOXO3a, FOXL2 и E2F1, които действат като туморни супресори при определени обстоятелства. Така, подобно на p53, активността на тези протеини не е лесно инактивирана от SIRT1, поради този механизъм на отрицателна обратна връзка. Независимо от липсата на *in vivo* доказателства, че активирането на SIRT1 може да увеличи риска от рак, остава възможно SIRT1 да играе двойни функции в различни контексти на тъканта, в зависимост от пространственото и времевото разпределение и изобилието на различни SIRT1 по-ниски потоци и фактори, които регулират SIRT1. Необходими са допълнителни проучвания, за да се даде окончателен отговор. За терапията на карцинома, независимо от ролята на SIRT1 като туморен супресор или промотор, е важно да се идентифицират ендеогенни гени или малки химикали, които инхибират или активират SIRT1. Тъй като играе съществена роля в удължаването продължителността на живота при дрождите, *C. elegans* и *Drosophila*, е важно да се изследва дали SIRT1 има същата функция при бозайниците. Стареенето се счита за най-мощният канцероген, тъй като честотата на раковите заболявания бързо се повишава в застаряващото население. Изключително важно е да се определят условията, при които активирането на SIRT1 може да удължи живота и да потисне образуването на тумори. При *C. elegans*, мутациите, които увеличават продължителността на живота, също могат да възпрепятстват растежа на тумора. При животинските модели калорийното ограничение, което активира SIRT1, удължава живота и също така протектира срещу рака. В такъв случай, може ли директното активиране на SIRT1 едновременно да удължава живота и да намалява риска от рак? Няколко доказателства показват, че това е възможно. Първо, показано е, че активирането на SIRT1 с ниска доза ресвератрол частично имитира калорийно ограничение и забавя параметрите на стареене при мишки. По същия начин, SIRT1720, по-мощен и специфичен агонист при активирането на SIRT1 от ресвератрола, имитира ниски енергийни нива и предпазва от метаболитни нарушения, предизвикани от диета, чрез подобряване на окисляването на мазнините. Второ, ракът е метаболитно заболяване. Агресивните ракови клетки имат висок процент на енергоемки анаболни процеси, които стимулират синтеза на липиди, протеини и ДНК, докато намаленият разход на енергия предотвратява туморогенезата. Накрая, свръхекспресията на SIRT1 потиска свързаните с възрастта транскрипционни промени и намалява образуването на рак на дебелото черво при APC + / мин мишки, BRCA1-свързан рак на млечната жлеза, спонтанни ракови заболявания в множество тъкани при Sirt1 +/- . По този начин, подобрявайки метаболитните условия чрез увеличаване

на активността на SIRT1, е възможно да се удължи продължителността на живота и да се намали рискът от рак при хората в обозримо бъдеще.

Връзката между Sirt1 и появата, развитието на рака и свързаните с тях механизми в момента не са ясни. Водещата теория е, че активирането на протеина Sirt1 може да увеличи риска от рак, въз основа на доказателството, че Sirt1 може да деацетилира и инактивира тумор-супресорния ген p53.

Анализът на литературните данни показва, че високата експресия на SIRT1 е свързана с лоша прогноза при пациенти с КПК. Освен това се предполага, че SIRT1 е свръхекспресиран в CSC-подобните клетки на КПК и играе ключова роля в туморогенезата на КПК чрез поддържане на CSC-подобните клетки. Всички резултати показват, че SIRT1 е потенциален независим прогностичен фактор за пациенти с КПК след резекция на тумора и показва обещаваща таргетна терапия, насочена към CSCs.

### *Заклучение*

В заключение, нашите анализи предполагат, че както активаторите, така и инхибиторите на SIRT1 имат терапевтичен потенциал като антитуморни средства. Един прост сценарий е, че SIRT1 активаторите могат да придадат ефекти за превенция на рака чрез повишаване на инхибиращия растежа ефект на SIRT1 при доброкачествени тумори. Неговият ефект върху тумори в напреднал стадий може да бъде хетерогенен, в зависимост от това дали туморът разчита на SIRT1 за оцеляването си. Въпреки това, когато туморите се третират с химиотерапия, SIRT1 инхибиторите могат да бъдат полезни за подобряване на апоптотичния отговор. Нови изследвания върху експресията на SIRT1 и неговото асоцииране с преживяемостта на пациента и отговора към терапията е от решаващо значение за прилагането на таргетна терапия, насочена към SIRT1.

### *Използвана литература*

1. Tan M, Peng C, Anderson KA, Chhoy P, Xie Z, Dai L, et al. Lysine glutarylation is a protein posttranslational modification regulated by SIRT5. *Cell Metab.* 2014;19(4):605–17. doi:10.1016/j.cmet.2014.03.014.
2. Cohen, H. Y. et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 305, 390–2 (2004).
3. Langley, E. et al. Human SIR2 deacetylates p53 and antagonizes PML/p53-induced cellular senescence. *EMBO J* 21, 2383–96 (2002).
4. Brunet, A. et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 303, 2011–5 (2004).
5. Liu, T., Liu, P. Y. & Marshall, G. M. The critical role of the class III histone deacetylase SIRT1 in cancer. *Cancer Res* 69, 1702–5 (2009).
6. Song, N. Y. & Surh, Y. J. Janus-faced role of SIRT1 in tumorigenesis. *AnnNYAcad Sci* 1271, 10–9 (2012).
7. Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, Shiloh A, et al. Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. *Cell.* 2001;107(2):137–48.
8. Deng CX. SIRT1, is it a tumor promoter or tumor suppressor? *Int J Biol Sci.* 2009; 5(2):147–52
9. Azer SA: Overview of molecular pathways in inflammatory bowel disease associated with colorectal cancer development. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25: 271–281, 2013

10. Siegel R, Naishadham D and Jemal A: Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 63: 11 30, 2013
11. Fu Z, Shrubsole MJ, Smalley WE, Wu H, Chen Z, Shyr Y, Ness RM and Zheng W: Association of meat intake and meat derived mutagen exposure with the risk of colorectal polyps by histologic type. *Cancer Prev Res (Phila)* 4: 1686 1697, 2011
12. Linnekamp JF, Wang X, Medema JP and Vermeulen L: Colorectal cancer heterogeneity and targeted therapy: A case for molecular disease subtypes. *Cancer Res* 75: 245 249, 2015. Linnekamp JF, Wang X, Medema JP and Vermeulen L: Colorectal cancer heterogeneity and targeted therapy: A case for molecular disease subtypes. *Cancer Res* 75: 245 249, 2015
13. Blander G and Guarente L: The Sir2 family of protein deacetylases. *Annu Rev Biochem* 73: 417 435, 2004.
14. Casatta N, Porro A, Orlandi I, Brambilla L and Vai M: Lack of Sir2 increases acetate consumption and decreases extracellular pro aging factors. *Biochim Biophys Acta* 1833: 593 601, 2013
15. Huffman DM, Grizzle WE, Bamman MM, Kim JS, Eltoum IA, Elgavish A and Nagy TR: SIRT1 is significantly elevated in mouse and human prostate cancer. *Cancer Res* 67: 6612 6618, 2007.
16. Bradbury CA, Khanim FL, Hayden R, Bunce CM, White DA, Drayson MT, Craddock C and Turner BM: Histone deacetylases in acute myeloid leukaemia show a distinctive pattern of expression that changes selectively in response to deacetylase inhibitors. *Leukemia* 19: 1751 1759, 2005
17. Hida Y, Kubo Y, Murao K and Arase S: Strong expression of a longevity related protein, SIRT1, in Bowen's disease. *Arch Dermatol Res* 299: 103 106, 2007.
18. Stümel W, Peh BK, Tan YC, Nayagam VM, Wang X, Salto Tellez M, Ni B, Entzeroth M and Wood J: Function of the SIRT1 protein deacetylase in cancer. *Biotechnol J* 2: 1360 1368, 2007.
19. Chueca E, Lanas A and Piazuelo E: Role of gastrin peptides in Barrett's and colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 18: 6560 6570, 2012.
20. Fadri Moskwik M, Weiderhold KN, Deeraksa A, Chuang C, Pan J, Lin SH and Yu Lee LY: Aurora B is regulated by acetylation/deacetylation during mitosis in prostate cancer cells. *FASEB J* 26: 4057 4067, 2012.
21. Kim SJ, Ao Z, Warnock G and McIntosh CH: Incretin stimulated interaction between  $\beta$  cell Kv1.5 and Kv $\beta$ 2 channel proteins involves acetylation/deacetylation by CBP/SirT1. *Biochem J* 451: 227 234, 2013.
22. Hishida T, Nozaki Y, Nakachi Y, Mizuno Y, Iseki H, Katano M, Kamon M, Hirasaki M, Nishimoto M, Okazaki Y and Okuda A: Sirt1, p53, and p38(MAPK) are crucial regulators of detrimental phenotypes of embryonic stem cells with Max expression ablation. *Stem Cells* 30: 1634 1644, 2012.
23. Muller PA and Vousden KH: p53 mutations in cancer. *Nat Cell Biol* 15: 2 8, 2013.
24. Castro RE, Ferreira DM, Afonso MB, Borralho PM, Machado MV, Cortez Pinto H and Rodrigues CM: miR 34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 58: 119 25, 2013.
25. Zannini L, Buscemi G, Kim JE, Fontanella E and Delia D: DBC1 phosphorylation by ATM/ATR inhibits SIRT1 deacetylase in response to DNA damage. *J Mol Cell Biol* 4: 294 303, 2012.
26. Marfe G, De Martino L, Tafani M, Irno Consalvo M, Pasolini MP, Navas L, Papparella S, Gambacurta A and Paciello O: A multi-cancer like syndrome in a dog characterized by p53 and cell cycle checkpoint kinase 2 (CHK2) mutations and sirtuin gene (SIRT1) down regulation. *Res Vet Sci* 93: 240 245, 2012.
27. Kriegl L, Vieth M, Kirchner T and Menssen A: Up regulation of c MYC and SIRT1 expression correlates with malignant trans-formation in the serrated route to colorectal cancer. *Oncotarget* 3: 1182 1193, 2012



28. Chong ZZ, Shang YC, Wang S and Maiese K: SIRT1: New avenues of discovery for disorders of oxidative stress. *Expert Opin Ther Targets* 16: 167-178, 2012.
29. Hubbard BP, Gomes AP, Dai H, Li J, Case AW, Considine T, Riera TV, Lee JE, E SY, Lamming DW, et al: Evidence for a common mechanism of SIRT1 regulation by allosteric activators. *Science* 339: 1216-1219, 2013.
30. Yao X, Zhao G, Yang H, Hong X, Bie L and Liu G: Overexpression of high mobility group box 1 correlates with tumor progression and poor prognosis in human colorectal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 136: 677-684, 2010.
31. Firestein R, Blander G, Michan S, Oberdoerffer P, Ogino S, Campbell J, Bhimavarapu A, Luikenhuis S, de Cabo R, Fuchs C, et al: The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth. *PLoS One* 3: e2020, 2008.
32. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA and Mayo MW: Modulation of NF kappaB dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* 23: 2369-2380, 2004.
33. Leko V, Park GJ, Lao U, Simon JA and Bedalov A: Enterocyte specific inactivation of SIRT1 reduces tumor load in the APC(+/-) mouse model. *PLoS One* 8: e66283, 2013.
34. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, et al: Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 425: 191-196, 2003.
35. Simic P, Zainabadi K, Bell E, Sykes DB, Saez B, Lotinun S, Baron R, Scadden D, Schipani E and Guarente L: SIRT1 regulates differentiation of mesenchymal stem cells by deacetylating  $\beta$  catenin. *EMBO Mol Med* 5: 430-440, 2013.
36. Deng, C. X. SIRT1, is it a tumor promoter or tumor suppressor? *Int J Biol Sci* 5, 147-52 (2009).
37. Huffman, D. M. et al. SIRT1 is significantly elevated in mouse and human prostate cancer. *Cancer Res* 67, 6612-8 (2007).
38. Bosch-Presegue, L. & Vaquero, A. The dual role of sirtuins in cancer. *Genes Cancer* 2, 648-62 (2011).
39. Elangovan, S. et al. SIRT1 is essential for oncogenic signaling by estrogen/estrogen receptor alpha in breast cancer. *Cancer Res* 71, 6654-64 (2011).
40. Audrito, V. et al. Nicotinamide blocks proliferation and induces apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells through activation of the p53/miR-34a/SIRT1 tumor suppressor network. *Cancer Res* 71, 4473-83 (2011).
41. Liu, G. et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133 cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer* 5, 67 (2006).
42. Hida, Y., Kubo, Y., Murao, K. & Arase, S. Strong expression of a longevity-related protein, SIRT1, in Bowen's disease. *Arch Dermatol Res* 299, 103-6 (2007).
43. Pruitt, K. et al. Inhibition of SIRT1 reactivates silenced cancer genes without loss of promoter DNA hypermethylation. *PLoS Genet* 2, e40 (2006).
44. Wang, R. H. et al. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice. *Cancer Cell* 14, 312-23 (2008).
45. Prives, C. & Manley, J. L. Why is p53 acetylated? *Cell* 107, 815-8 (2001).
46. Boyer, L.A. et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell* 122, 947-56 (2005).
47. Wang, L. X., Wang, J., Qu, T. T., Zhang, Y. & Shen, Y. F. Reversible acetylation of Lin28 mediated by PCAF and SIRT1. *Biochim Biophys Acta* 1843, 1188-95 (2014).